

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00785

## miRNA、少突胶质细胞与阿尔茨海默病的研究进展

毛方圆<sup>1</sup>△, 李家速<sup>1</sup>△, 陈婉燕<sup>1</sup>, 姚忠祥<sup>2\*</sup>

1. 第三军医大学学员旅, 重庆 400038
2. 第三军医大学基础部生理学教研室, 重庆 400038

**[摘要]** miRNA作为一种重要的基因转录后水平负性调节因子,在少突胶质细胞分化发育及阿尔茨海默病发病机制中发挥重要的调控作用。而能形成髓鞘的少突胶质细胞在神经元动作电位的传导、突触可塑性及其在以认知缺陷为主要特征的阿尔茨海默病中有着重要作用。利用miRNA,尤其是少突胶质细胞特异性表达的miRNA来研究阿尔茨海默病的发病机制,必将为该病的药物研发和诊治提供新的思路。本文就miRNA、少突胶质细胞与阿尔茨海默病发病机制的相关研究进展进行简要综述。

**[关键词]** 微RNAs;少突胶质细胞;阿尔茨海默病;发病机制

**[中图分类号]** R 749.16 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)07-0785-04

### Research progress in miRNA, oligodendrocytes and Alzheimer's disease

MAO Fang-yuan<sup>1</sup>△, LI Jia-su<sup>1</sup>△, CHEN Wan-yan<sup>1</sup>, YAO Zhong-xiang<sup>2\*</sup>

1. Student Brigade, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China
2. Department of Physiology, College of Basic Medical Sciences, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

**[Abstract]** miRNA, regarded as an important negative gene regulator at the post-transcriptional level, plays a critical role in oligodendrocyte differentiation and pathogenesis of Alzheimer's disease. Myelinating oligodendrocytes are important for the conduction of action potentials, synaptic plasticity and also for cognitive deficits of Alzheimer's disease. Application of miRNA, especially oligodendrocyte-specific miRNAs in studying the pathogenesis of Alzheimer's disease, will provide a new insight for the drug development and clinical diagnosis of the disease. In this paper we review the research progress in miRNA, oligodendrocytes and Alzheimer's disease.

**[Key words]** microRNAs; oligodendrocytes; Alzheimer disease; pathogenesis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(4): 785-788]

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是以记忆丧失、认知缺陷及严重的神经精神症状为主要临床特征的神经系统退行性疾病,以老年斑(淀粉样蛋白A $\beta$ 、早老素PS1~2等沉积)、大量神经原纤维缠结(异常磷酸化Tau蛋白)及弥漫性大脑皮质萎缩为主要病理改变。近几年在其发病机制研究、临床诊治效果等方面取得了诸多进展,但前景依旧不容乐观。

miRNA是一类广泛存在于真核细胞中的长度约22个核苷酸(nucleotide, nt)的内源性单链非编码RNA。成熟miRNA 5'端的核心序列(约2~8 nt的种子序列)与靶mRNA的3'端非编码区(UTR)碱基互补配对,引导RNA诱导的沉默复合体(RNA-induced silencing complex)对靶基因进行转录后抑制或降解,下调靶基因(约人类基因组30%)的表达,发挥相应miRNA的生物学功能<sup>[1]</sup>。少突胶质细胞(OLG)是中枢神经系统髓鞘形成细胞,为神经元动作电位传导所必

需。近年来,大量研究证实miRNA在细胞增殖分化、肿瘤形成、神经胶质发生等诸多生物学过程中发挥重要调控作用。miRNA的调节异常可能参与了多种疾病的发生发展。目前关于miRNA在OLG分化发育<sup>[2]</sup>、AD发病机制<sup>[3]</sup>方面的研究取得了较大进展。但OLG在以认知功能障碍为主要特征的AD中的潜在价值还有待进一步研究。而利用miRNA将OLG与AD联系起来必将为深入了解AD发病机制提供新的思路。本文就miRNA、OLG与AD发病机制的相关研究进展进行简要综述。

### 1 miRNA与OLG分化

研究已证实,miRNA在OLG分化发育过程中发挥重要的调控作用。由胚胎干细胞到神经胶质前体细胞及少突胶质前体细胞(OPC),再到形成髓鞘的OLG分化发育过程中,

**[收稿日期]** 2012-02-07 **[接受日期]** 2012-03-19

**[基金项目]** 国家自然科学基金(31071056)。Supported by National Natural Science Foundation of China (31071056)。

**[作者简介]** 毛方圆,第三军医大学2008级医学检验专业本科学员。E-mail: 1078748333@qq.com; 李家速,第三军医大学2008级临床医学专业本科学员。E-mail: jiasuli301@yahoo.com

△共同第一作者(Co-first authors)。

\* 通信作者(Corresponding authors)。Tel: 023-68752227, E-mail: yaozhx@yahoo.com

miRNA 的表达谱具有时空差异性,即在 OLG 不同的分化发育阶段,其种类和数目是一个动态变化的过程<sup>[4-5]</sup>。尤其是在 OPC 到 OLG 阶段,分化调控作用更加显著。例如,miR-17-92 家族,包括 miR-17、-18a、-19a、-20a、-19b 和 -92a,尤其是 miR-19b,可以通过 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,增加 OLG 及其前体细胞的数量<sup>[6]</sup>;miR-219 和 miR-338 等可以抑制保持 OPC 未分化状态的 OLG 分化抑制因子,如 PDGFR $\alpha$ 、Sox6、Hes5、FoxJ3 及 ZFP238 等,形成正性回路,进而促进 OLG 分化成熟<sup>[7-8]</sup>;miR-184 可以抑制易化星形胶质细胞分化的基因,如与神经胶质原纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 共表达的基因 BCL2-like 1 (Bcl2l1)<sup>[5]</sup>,而 miR-219 和 miR-338 也可以靶向调节神经元分化的基因,

如神经细胞分化因子 NeuroD1、Isl1 和 Otx2,发挥抑制作用,共同增加能形成髓鞘的成熟 OLG 数量<sup>[8]</sup>;miR-9<sup>[4]</sup> 和 miR-23<sup>[9]</sup>等在髓鞘的维持方面同样发挥重要的调控作用。可见,miRNA 在增加胶质细胞数量,促进 OLG 分化成熟和髓鞘维持方面发挥不可或缺的作用,但其在脱髓鞘及其相关疾病(如多发性硬化,脊髓损伤等)髓鞘再生领域的潜在临床应用价值还有待深入挖掘。

## 2 miRNA 与 AD

miRNA 的异常表达在已知 AD 发病机制如 A $\beta$  沉积、氧化应激、免疫及炎症反应和 Tau 蛋白异常磷酸化等方面均发挥重要的负性调控作用(表 1)。

表 1 AD 所涉及异常表达的 miRNAs

Tab 1 Aberrant expression of miRNAs implicated in Alzheimer's disease

Implicated miRNAs	Likely targets	Potential mechanisms	Reference
miR-29a/b-1, -9 ↓	BACE1	A $\beta$ accumulation, accelerate disease progression	[10]
miR-107 ↓			[11]
miR-485-5P ↓			[12]
miR-106a, -520c ↓	APP		[13]
miR-101 ↓			[14]
miR-106b, -20a, -17-5p ↓			[17]
miR-590-3p ↓	hnRNP-A1	A $\beta$ accumulation, neuronal death	[15]
miR-124 ↓	PTBP1	APP mRNA alternative splicing, A $\beta$ accumulation	[16]
miR-106b ↓	T $\beta$ R II	TGF- $\beta$ signaling	[18]
miR-743a ↓	MDH2	Oxidative stress	[19]
miR-146a ↓	CFH	Inflammatory response, oxidative stress	[20]
miR-15a ↓	ERK1	Tau phosphorylation.	[22]
miR-128a ↑	BAG2	Tau degradation	[23]
miR-103, -107 ↓	Cofilin	Formation of rod-like structures, cytoskeletal pathology	[24]
miR-29a ↓	neuronal NAV3	Axon guidance	[25]

2.1 BACE1 及 A $\beta$  前体蛋白 ( $\beta$ -amyloid precursor protein, APP) AD 患者大脑 miRNA 表达谱分析显示,多种 miRNA 的表达水平发生改变,与 APP 及其关键酶 BACE1 的变化有关。Hébert 等<sup>[10]</sup>发现 miR-29a/b-1、miR-9 可负性靶向 BACE1 基因的 3'UTR。miR-29a/b-1 的缺失可以减弱对 BACE1 表达的抑制作用,从而导致 A $\beta$  沉积和 AD 的发生发展。同样,Wang 等<sup>[11]</sup>发现在 AD 进程中 BACE1 mRNA 水平升高和 miR-107 水平降低相关,提示 miR-107 可能通过失去对 BACE1 的负性调控而加速病情恶化。此外,BACE1 mRNA 3'UTR 可能还包含 miR-298 和 miR-328 的结合位点。另外,Faghihi 等<sup>[12]</sup>报道,和对照组相比,AD 患者 RNA 样本中 miR-485-5p 和 BACE1 反义引物的表达均失调,而 miR-485-5p 和 BACE1 反义引物竞争 BACE1 mRNA 的开放阅读框的相同区域。体外研究发现,BACE1 反义引物和 miR-485-5p 有相反作用,BACE1 反义引物的过表达和特异敲除 miR-485-5p 基因都可以抑制 miRNA 介导的对 BACE1 mRNA 的转录后抑制<sup>[12]</sup>。

除了 BACE1, APP 也是 miRNA 作用的靶点。Patel 等<sup>[13]</sup>利用人细胞系证明血清中 miRNAs hsa-mir-106a 和 hsa-mir-520c 结合到 APP 3'UTR 上,负向调节基因表达;同

时,过表达的 hsa-mir-106a 和 hsa-mir-520c 显著降低了 APP 的表达水平。Vilardo 等<sup>[14]</sup>采用定点突变方法,发现 APP 的 3'UTR 包含大鼠海马神经元 miR-101 的效应元件,而 AD 患者大脑皮质 miR-101 表达水平是降低的。内源性 miR-101 的抑制增加了 APP 的表达水平,而慢病毒介导的 miR-101 的过表达降低海马神经元 APP 和 A $\beta$  沉积负荷,从而减轻并延缓其病理改变。Villa 等<sup>[15]</sup>检测 AD 患者外周血单核细胞,发现其 miR-590-3p 水平较控制组显著降低,而受其调节的核不均-核蛋白 A1 (heterogeneous-nuclear ribonucleoproteins A1, hnRNP-A1)mRNA 水平显著上调,说明 miR-590-3p 可能通过调节 APP 影响 AD 病理进程。另外,miRNA 不仅参与 APP mRNA 的转录后翻译过程的调节,还可参与 APP mRNA 的选择性剪切过程<sup>[16]</sup>,研究发现 miR-124 在 AD 中表达下调,而去除 miR-124 的靶基因 PTBP1 后,神经元培养物中 APP 外显子 7 和 8 位的剪切受到影响,从而影响 A $\beta$  的产生和聚集。Hébert 等<sup>[17]</sup>证实 miR-20a 家族,包括 miR-20a、-17-5p 和 -106b,可以在体外调节 APP 表达,也可以在神经元细胞系中调节内源性 APP 表达。可见,miRNA 和 APP 在大脑发育和神经元分化中有紧密联系,miRNA 表达的各种改变都有可能疾病进程中大脑 APP 表达的改变。

2.2 氧化应激 miRNA 也可通过氧化应激途径影响 AD 的发生发展,氧化应激现象在 AD 大脑中是普遍存在的,可能成为其他病理改变的基础。最近的一些研究在细胞模型中将氧化应激和 miRNA 改变联系起来<sup>[18-19]</sup>,以大鼠海马为实验对象,发现过氧化氢增加了苹果酸脱氢酶 (malate dehydrogenase, MDH) 活性,降低了 miR-743a 的表达,提示 AD 大脑中出现的 MDH 水平升高是氧化应激的结果。miR-743a 表达下调很可能介导过氧化氢诱导的 MDH 表达上调,通过直接靶向 MDH2 的 3'UTR,在转录后水平负向调控 MDH2 表达<sup>[19]</sup>。但是,人类和大鼠的 MDH 3'UTR 并不保守,所以 miR-743a 对 MDH 的调节作用与 AD 直接相关的结论可能有一定的局限性。

2.3 免疫及炎症反应 miRNA 可能介导免疫及炎症反应与 AD 发病的相关机制。在部分 AD 小鼠模型中,AD 的特征性病理改变老年斑以及突触特异性病理改变与 miR-146a 的表达相关。人类和小鼠大脑中富含 miR-146a,而其在调节固有免疫和特异性免疫炎症反应信号通路中发挥重要作用。Li 等<sup>[20]</sup>测试了早中晚期 AD 患者以及不同类型 AD 小鼠模型大脑皮质和海马的 miR-146a 水平,发现经 IL-1 $\beta$  诱导表达后,神经胶质细胞及其培养物中 miR-146a 水平显著上调,经特异性 NF- $\kappa$ B 抑制剂作用后,miR-146a 的表达上调可以被抑制。特异性 NF- $\kappa$ B 敏感的 miR-146a 与补体因子 h (complement factor h, CFH) 的 3'UTR 高度互补,而 CFH 是大脑中重要的免疫抑制分子。在 AD 大脑中 miR-146a 表达上调与 CFH 的表达下调相匹配,这种情况也出现在 IL-1 $\beta$ 、A $\beta$ 42、氧化应激等刺激的神经细胞培养物中。此外,Fonseca 等<sup>[21]</sup>发现,用 C5a 受体拮抗剂治疗 AD 小鼠可以降低其神经病理改变,提示补体系统的激活可能产生有害结果。

2.4 Tau 蛋白磷酸化理论 研究发现神经元变性与多个表位的内源性 Tau 蛋白高度磷酸化相一致,和神经原纤维的早期病理改变也相一致<sup>[22]</sup>。Tau 蛋白磷酸化涉及到的酶转录组学分析发现,ERK1 可能是与体内磷酸化事件发生相关的激酶。进一步研究发现在小鼠神经元中 miR-15 家族是 ERK1 表达的有效调节子,在体内与 ERK1/2 共同表达,且 AD 大脑中 miR-15a 特异性表达下调,可见 miRNA 网络的改变可能通过影响 Tau 蛋白磷酸化导致神经变性的发生<sup>[22]</sup>。同时,Carrettiero 等<sup>[23]</sup>通过荧光素酶证实抗凋亡基因/伴侣蛋白(BAG2)的水平受 miR-128a 直接调节。而 BAG2 介导的 Tau 蛋白降解是非泛素依赖的,并优先降解不溶于肌酐酞的及磷酸化的 Tau 蛋白。AD 中 miR-128a 表达上调,结果降低了 BAG2 介导的 Tau 蛋白降解强度,相对增加了神经退行性疾病发生的风险。

除了已知的发病机制,miRNA 还可能通过一些新的途径影响 AD 的发生发展,或与其病理改变相关,如细胞骨架<sup>[24]</sup>、Navigator3 (NAV3)<sup>[25]</sup>、TGF- $\beta$  信号通路<sup>[26]</sup>等。Yao 等<sup>[24]</sup>在 AD 患者大脑中发现由肌动蛋白和肌动蛋白结合蛋白(人肌动蛋白素)形成的杆状结构,对比发现在 APP 转基因小鼠的大脑和神经元中肌动蛋白素水平升高。而 miR-103 和 miR-107 可抑制肌动蛋白素的翻译,且 miR-103 或 miR-107 减少的水平同人肌动蛋白素水平的升高及杆状结构的形

成密切相关。这些结果提示 miRNA 在细胞骨架病理学改变中起了重要作用。NAV3 是 Navigator 蛋白家族的一员,在成年小鼠的大脑皮质、中脑、小脑和海马结构神经元细胞核膜表达,但是目前对哺乳动物大脑 NAV3 蛋白的生物学功能还所知甚少。AD 大脑中 NAV3 mRNA 水平上升,而表达下调的 miR-29a 可负性调控 NAV3 表达水平<sup>[25]</sup>。可见 miR-29a 的下调可以通过上调 NAV3 和其他 miR-29a 靶标影响 AD 神经退行性变进程。但是目前关于 AD 退行性变进程中 miR-29a 和 NAV3 环路的具体调控机制还需要进一步研究。Wang 等<sup>[26]</sup>在 APP<sup>swe</sup>/PS $\Delta$ E9 小鼠模型中,经过序列分析发现 TGF- $\beta$  type II receptor (T $\beta$ R II) mRNA 的 3' UTR 有 miR-106b 的 2 个公认的结合位点,体外研究也证实 miR-106b 可以抑制 T $\beta$ R II 的转录后翻译。可见 miR-106b 可能会影响 TGF- $\beta$  信号通路,由此引致 AD 的病理改变。

### 3 OLG 与 AD

随着研究的深入,白质病变在 AD 发病机制中的作用引起越来越多的关注。早期研究已发现 AD 中 OLG 和神经元的丢失是平行一致的,A $\beta$  沉积除了引起神经元变性,还可对 OLG 产生细胞毒性,引起体外研究的 OLG 氧化应激死亡,并伴有核 DNA 碎片、线粒体功能障碍、细胞骨架崩解等白质病理生理改变<sup>[27]</sup>。A $\beta$  多肽可以通过激活中性鞘磷脂酶/神经酰胺通路提高 TNF- $\alpha$  诱导的 iNOS mRNA 和蛋白表达水平,进而引起 OLG 的死亡<sup>[28]</sup>。此外,髓鞘的瓦解可以释放 OLG 和髓磷脂相关的铁离子(可以介导细胞因子对 OPC 的毒性作用)进而促进 A $\beta$  的寡聚反应,毒性及 AD 神经炎症斑块中寡聚化 A $\beta$  和铁的沉积<sup>[29]</sup>。而 APP、PS1 及 Tau 蛋白三元转基因 AD(3xTg-AD)小鼠模型显示脑区特异性髓鞘形成模式的异常先于 A $\beta$  和 Tau 蛋白的病理变化<sup>[30]</sup>,且 OLG 系转录因子 2 (oligodendrocyte lineage transcription factor 2, OLIG2) 的基因突变与 AD 患者的不正常精神状态密切相关<sup>[31]</sup>。PS1 的突变使得 OLG 对谷氨酸盐和 A $\beta$  毒性更加敏感,可能与细胞内钙稳态失衡有关。最近研究还发现,PS1 的突变易化了 A $\beta$  对 OPC 分化的损害,造成 OLG 功能障碍、髓鞘形成缺陷及 MBP 亚细胞水平的分布错位<sup>[32]</sup>。可见,OLG 与 AD 的病理特征紧密相联,在 AD 发病机制中扮演不可或缺的角色。但 OLG 的病理变化是引起 AD 的始动关键因素还是继发改变目前还存在较大争议。

### 4 小结与展望

综上所述,miRNA、OLG 与 AD 发病机制密切相关。更好地阐明 miRNA 介导的 OLG 在 AD 发病机制中的作用,将为 AD 临床诊治提供新的思路。目前的研究还不够深入,存在较多争议,如 miRNA 调控 OLG 分化及其在 AD 发病机制中的作用网络还不够清晰明确,miRNA、OLG 等是 AD 的始发关键因素还是继发改变还需要进一步验证,尤其是 OLG 特异性 miRNA 在 AD 发病机制中的作用价值亟待深入研究,从而为 AD 药物研发及临床诊治提供新的靶点和思路。

### 5 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

## [参考文献]

- [1] Eulalio A, Huntzinger E, Izaurralde E. Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing[J]. *Cell*, 2008, 132:9-14.
- [2] Li J S, Yao Z X. MicroRNAs: novel regulators of oligodendrocyte differentiation and potential therapeutic targets in demyelination-related diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2012, 45:200-212.
- [3] Satoh J. MicroRNAs and their therapeutic potential for human diseases: aberrant microRNA expression in Alzheimer's disease brains[J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, 114:269-275.
- [4] Lau P, Verrier J D, Nielsen J A, Johnson K R, Notterpek L, Hudson L D. Identification of dynamically regulated microRNA and mRNA networks in developing oligodendrocytes[J]. *J Neurosci*, 2008, 28:11720-11730.
- [5] Letzen B S, Liu C, Thakor N V, Gearhart J D, All A H, Kerr C L. MicroRNA expression profiling of oligodendrocyte differentiation from human embryonic stem cells[J]. *Plos One*, 2010, 5:e10480.
- [6] Budde H, Schmitt S, Fitzner D, Opitz L, Salinas-Riester G, Simons M. Control of oligodendroglial cell number by the miR-17-92 cluster[J]. *Development*, 2010, 137:2127-2132.
- [7] Dugas J C, Cuellar T L, Scholze A, Ason B, Ibrahim A, Emery B, et al. Dicer1 and miR-219 are required for normal oligodendrocyte differentiation and myelination[J]. *Neuron*, 2010, 65:597-611.
- [8] Zhao X, He X, Han X, Yu Y, Ye F, Chen Y, et al. MicroRNA-mediated control of oligodendrocyte differentiation[J]. *Neuron*, 2010, 65:612-626.
- [9] Lin S T, Fu Y H. miR-23 regulation of lamin B1 is crucial for oligodendrocyte development and myelination[J]. *Dis Model Mech*, 2009, 2:178-188.
- [10] Hébert S S, Horr K, Nicola L, Papadopoulou A S, Mandemakers W, Silaharoglu A N, et al. Loss of microRNA cluster miR-29a/b-1 in sporadic Alzheimer's disease correlates with increased BACE1/beta-secretase expression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105:6415-6420.
- [11] Wang W X, Rajeev B W, Stromberg A J, Ren N, Tang G, Huang Q, et al. The expression of miR-107 decreases early in Alzheimer's disease and may accelerate disease progression through regulation of beta-site amyloid precursor protein-cleaving enzyme1[J]. *J Neurosci*, 2008, 28:1213-1223.
- [12] Faghihi M A, Zhang M, Huang J, Modarresi F, Van der Brug M P, Nalls M A, et al. Evidence for natural antisense transcript-mediated inhibition of microRNA function[J]. *Genome Biol*, 2010, 11:R56.
- [13] Patel N, Hoang D, Miller N, Ansaloni S, Huang Q, Rogers J T, et al. MicroRNAs can regulate human APP levels[J]. *Mol Neurodegener*, 2008, 3:10-15.
- [14] Vilardo E, Barbato C, Ciotti M, Cogoni C, Ruberti F. Micro RNA-101 regulates amyloid precursor protein expression in hippocampal neurons[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285:18344-18351.
- [15] Villa C, Fenoglio C, De Riz M, Clerici F, Marcone A, Benussi L, et al. Role of hnRNP-A1 and miR-590-3p in neuronal death: genetics and expression analysis in patients with Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration[J]. *Rejuvenation Res*, 2011, 14:275-281.
- [16] Smith P, Al Hashimi A, Girard J, Delay C, Hébert S S. *In vivo* regulation of amyloid precursor protein neuronal splicing by microRNAs[J]. *J Neurochem*, 2011, 116:240-247.
- [17] Hébert S S, Horr K, Nicolai L, Bergmans B, Papadopoulou A S, Delacourte A, et al. MicroRNA regulation of Alzheimer's amyloid precursor protein expression[J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 33:422-428.
- [18] Wang W X, Huang Q, Hu Y, Stromberg A J, Nelson P T. Patterns of microRNA expression in normal and early Alzheimer's disease human temporal cortex: white matter versus gray matter[J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 121:193-205.
- [19] Shi Q L, Gibson G E. Up-regulation of the mitochondrial malate dehydrogenase by oxidative stress is mediated by miR-743a[J]. *J Neurochem*, 2011, 118:440-448.
- [20] Li Y Y, Cui J G, Hill J M, Bhattacharjee S, Zhao Y, Lukiw W J. Increased expression of miRNA-146a in Alzheimer's disease transgenic mouse models[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 487:94-98.
- [21] Fonseca M I, Chu S H, Berci A M, Benoit M E, Peters D G, Kimura Y, et al. Contribution of complement activation pathways to neuropathology differs among mouse models of Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8:4.
- [22] Hébert S S, Papadopoulou A S, Smith P, Galas M C, Planel E, Silaharoglu A N, et al. Genetic ablation of Dicer in adult forebrain neurons results in abnormal tau hyperphosphorylation and neurodegeneration[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19:3959-3969.
- [23] Carrettiero D C, Hernandez I, Neveu P, Papagiannakopoulos T, Kosik K S. The cochaperone BAG2 sweeps paired helical filament-insoluble tau from the microtubule[J]. *J Neurosci*, 2009, 29:2151-2161.
- [24] Yao J, Hennessey T, Flynt A, Lai E, Beal M F, Lin M T. MicroRNA-related cofilin abnormality in Alzheimer's disease[J]. *Plos One*, 2010, 5:e15546.
- [25] Shioya M, Obayashi S, Tabunoki H, Arima K, Saito Y, Ishida T, et al. Aberrant microRNA expression in the brains of neurodegenerative diseases: miR-29a decreased in Alzheimer disease brains targets neurone navigator 3[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2010, 36:320-330.
- [26] Wang H, Liu J, Zong Y, Xu Y, Deng W, Zhu H, et al. miR-106b aberrantly expressed in a double transgenic mouse model for Alzheimer's disease targets TGF- $\beta$  type II receptor[J]. *Brain Res*, 2010, 1357:166-174.
- [27] Xu J, Chen S, Ahmed S H, Chen H, Ku G, Goldberg M P, et al. Amyloid-beta peptides are cytotoxic to oligodendrocytes[J]. *J Neurosci*, 2001, 21:RC118.
- [28] Zeng C, Lee J T, Chen H, Chen S, Hsu C Y, Xu J. Amyloid-beta peptide enhances tumor necrosis factor-alpha-induced iNOS through neutral sphingomyelinase/ceramide pathway in oligodendrocytes[J]. *J Neurochem*, 2005, 94:703-712.
- [29] Bartzokis G, Lu P H, Mintz J. Human brain myelination and amyloid beta deposition in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2007, 3:122-125.
- [30] Desai M K, Sudol K L, Janelsins M C, Mastrangelo M A, Frazer M E, Bowers W J. Triple-transgenic Alzheimer's disease mice exhibit region-specific abnormalities in brain myelination patterns prior to appearance of amyloid and tau pathology[J]. *Glia*, 2009, 57:54-65.
- [31] Sims R, Hollingworth P, Moskvina V, Dowzell K, O'Donovan M C, Powell J, et al. Evidence that variation in the oligodendrocyte lineage transcription factor 2 (OLIG2) gene is associated with psychosis in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 461:54-59.
- [32] Desai M K, Guercio B J, Narrow W C, Bowers W J. An Alzheimer's disease-relevant presenilin-1 mutation augments amyloid-beta-induced oligodendrocyte dysfunction[J]. *Glia*, 2011, 59:627-640.